THE RECOVERY KERNEL

Neuroznanstvena referentna serija.

ΔFosB

MOLEKULA NAVIKE

Mehanizam, genetika, testiranje i vrijeme uklanjanja — Drugo izdanje.

⚠ RESURS ZA SMANJIVANJE ŠTETE I EDUKACIJU – NIJE MEDICINSKI SAVJET NI SAVJET ZA GENETSKO TESTIRANJE.

Krizna situacija: nazovite 112 ili pošaljite tekst poruku na findahelpline.com.

Napomena prije početka.

Ovo je drugo izdanje ovog vodiča, prošireno preciznijim molekularnim mehanizmom, stvarnom eksperimentalnom genetikom koja stoji iza stabilnosti ΔFosB (za razliku od komercijalnih genetskih panela koje većina ljudi može testirati), odjeljkom o tome što testiranje DNA i epigenetike trenutno može i ne može reći, i dva pitanja koja se stalno pojavljuju u zajednicama oporavka: zašto se čini da upotreba više vrsta droga otežava povratak u normalno stanje, i zašto se povratak ovisnosti nakon namjernog prekida često vraća u punoj snazi gotovo odmah.

Iste smjernice kao u prvom izdanju i dalje vrijede: ΔFosB nikada nije izravno mjerena u živom ljudskom mozgu. Sve o njegovom nakupljanju i razgradnji potječe od studija na glodavcima, eksperimenata s genetskom manipulacijom pomoću virusnih vektora i nekoliko studija ljudskog tkiva nakon smrti. Vremenski okvir za ljude ovdje je ekstrapolacija i jasno je označen kao takav. Kada je ovo izdanje sigurnije od prethodnog, to je zato što je temeljno znanje zaista specifičnije, a ne zato što je neizvjesnost nestala.

Ključni dokazi.

Ista razina dokaza primjenjuje se ovdje kao i u cijelom zborniku Recovery Kernel.

- USTALJENO — snažni, ponovljeni, konsenzusni dokazi (obično konsenzus dobiven iz studija na životinjama, posebno za ΔFosB; ljudski konsenzus je naveden kada je dostupan).
- Vjerojatno – dosljedni mehanizam ili promatrački podaci koji ukazuju na isti smjer.
- EMERGENTNO – vjerojatno, u ranoj fazi, još uvijek nema konsenzusa.
- ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA — obrazac koji se koristi u sintezi ovog okvira; tretirajte ga kao hipotezu, a ne kao činjenicu.
- KONTROVERZNO/MEŠOVITO — aktivna nesuglasnost u literaturi.
- NE JE USPOSTAVLJENO — uključeno jer ljudi pitaju, ali još uvijek nema stvarnih dokaza.

1. Što je ΔFosB i kakav je njegov mehanizam, u potpunosti.

[USTALJENO] (životinjski modeli; ovaj specifični put je dobro karakteriziran u literaturi o neuroznanosti ovisnosti, povezanoj s grupom Erica Nestlera)

ΔFosB je skraćena varijanta transkripcije gena FOSB, i djeluje kao transkripcijski faktor – protein koji uključuje ili isključuje druge gene – koncentriran u nucleus accumbensu, dorsalnom striatumu i hippocampalnom dentatnom girusu. Razlog zašto se akumulira umjesto da se resetira nakon svake ekspozicije, leži u dva uzastopna biokemijska događaja:

- Splicing uklanja izlazna vrata. Pod ponovljenom stimulacijom, signalni lanac (koji prolazi kroz aktivaciju dopaminskog receptora D1, put Activin/ALK4 i kompleks proteina SMAD3–PCBP1) uzrokuje da se pre-mRNA FOSB splajšuje drugačije nego što bi se normalno splajšao. Rezultajući protein ΔFosB nema C-terminalni dio koji se koristi za brzo razgradnju proteina FosB putem ubikvitin-proteazomnog sustava. Bez tog dijela, ΔFosB već traje dulje od svog roditeljskog proteina, ali je i dalje umjerenom stupnjem podložan razgradnji u ovom trenutku.
- Fosforilacija blokira proces. Casein Kinaza 2 (CK2), enzim koji je stalno aktivan u neuronima, dodaje fosfatnu skupinu na specifični rezidualni dio – Serin 27 – blizu prednjeg kraja proteina ΔFosB. To mijenja oblik proteina dovoljno da ga zaštiti od svih ostalih puteva koji bi ga inače razgradili. Ova fosforilirana forma je stabilni izoform koji ima 35–37 kDa i koji se akumulira ponovljenom izloženošću drogama i koji ostaje dugo nakon što bi jedna izloženost trebala biti eliminirana.

Tablica izoforma u nastavku objašnjava praktičnu razliku koju to predstavlja.

Izomorf.	Približna masa.	Što to čini takvim?	Put degradacije.	Ustrajnost.
Puni dužinski protein FosB.	~50 kDa	Zadržava oba C-terminalna degronska domena.	Direktno ciljanje ubikvitin-proteazom na C-terminalne degrone.	Prolazno — sati.
Ne-fosforilirani ΔFosB.	~33 kDa	Alternativno spajanje na granici eksona-4/introna-4 uklanja C-terminalne degrone, ali serin 27 ostaje nezaštićen.	Proteozomalna degradacija putem izloženog N-terminalnog regiona.	Umjereno - sati do otprilike jednog dana.
FosB fosforiliran ("stabilan").	~35–37 kDa	Kinaza Casein 2 (CK2) fosforilira Ser27, što mijenja oblik proteina dovoljno da blokira preostale puteve degradacije.	Otporan na uklanjanje putem proteazoma, čak i kada je fosforiliran.	Persistentan – akumulira se tijekom tjedana ponovljene izloženosti i može se otkriti tjednima do otprilike dva mjeseca nakon što prestane izloženost, prema studijama na glodavcima.

Ukratko: ΔFosB se ne akumulira jer se proizvodi u većoj količini, već zato što, nakon što se fosforilira, prestaje biti uklanjan normalnom brzinom. Opstanak, na molekularnoj razini, uvelike ovisi o čekanju da se razgradi protein koji je specifično stvoren da otpornošću usporava svoj vlastiti proces razgradnje.

2. Indukcija ΔFosB u cijelom popisu tvari za *Recovery Kernel*.

"Relativna indukcija" mjeri dopaminergičku učinkovitost, brzinu početka djelovanja i tipičnu frekvenciju ponovne doze - tri varijable s kojima se, prema istraživanjima na životinjama, dosljedno povezuje količina akumuliranog ΔFosB proteina.

Substanca / ponašanje	Primarni mehanizam koji utječe na ΔFosB.	Relativna indukcija.	Dokaz.
Alkohol.	Ponavljajući porasti GABA/glutamata i dopamina uz uzimanje u navikama velikih doza.	Umjereno – visoko (ovisno o dozi/načinu primjene).	USPOSTAVLJEN (životinja)
Kokain.	Direktna blokada dopaminergičkih receptora; veliki i brzi porasti razine dopamina.	Visoko.	USPOSTAVLJEN (životinja)
Kokainska prašina.	Isti mehanizam kao kod kokaina, uziman pušenjem, s djelovanjem u otprilike 8 sekundi.	Vrlo visoka - najbrži početak djelovanja dovodi do najbrže indukcije.	USPOSTAVLJEN (životinja)
Metamfetamin.	DAT/NET reverzija — oslobađanje dopamina, a ne samo blokada reapsorpcije.	Vrlo visoko.	USPOSTAVLJEN (životinja)
MDMA	Velika količina serotonina + umjerena količina dopamina.	Umjerena (serotonergička neurotoksičnost ograničava učestalost ponovne doze).	Vjerojatno.
Nikotin.	Desenzitivacija nikotinskih receptora koja dovodi do učestalog ponovnog doziranja (10-20 puta dnevno).	Visoka frekvencija kompenzira nisku učinkovitost po dozi.	USPOSTAVLJEN (životinja)
Heroin / lijekovi protiv bolova na recept.	Aktivacija mu-opioidnih receptora inhibira dopaminske neurone u ventralnom tektalnom području (VTA).	Umjereno – Visoko	USPOSTAVLJEN (životinja)
Fentanil.	Isti put kao kod heroina, puno veća učinkovitost i brži početak djelovanja.	Visoko.	Vjerojatno.
Benzodiazepini.	Potenciranje GABA-a; indirektna inhibicija dopamina.	Niska – Umjerena	NASTUPAJUĆI
Kanabis (THC)	Aktivacija CB1 receptora inhibira dopaminske neurone u ventralnom tektalnom području (VTA).	Niska – Umjerena	NASTUPAJUĆI
Ketamin.	NMDA antagonizam; dopaminergički učinci manje izravni nego kod	Niska – Umjerena	NASTUPAJUĆI

Substanca / ponašanje	Primarni mehanizam koji utječe na ΔFosB.	Relativna indukcija.	Dokaz.
	stimulansa.		
GHB	GABA-B agonizam; dopaminergički učinci su neizravni i bifazni.	Niska – Umjerena	NASTUPAJUĆI
Kratom.	Miješano djelovanje kao djelomični agonisti mu-opioida pri višim dozama.	Niska – umjerena (ovisno o dozi).	NASTUPAJUĆI
Mefedron (4-MMC)	Kombinirani inhibitor za DAT/NET/SERT, sličan kokainu, ali s kraćim djelovanjem.	Visoka - kratak poluživot uzrokuje učestalo ponovno doziranje.	NASTUPAJUĆI
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	Strukturalno slično mefedronu; snažan inhibitor SERT-a sa slabijom aktivnošću na DAT.	Umjerena do visoka – ima manji dopaminergičk i učinak od mefedrona, ali frekvencija ponovne doze je slična.	ISKUSTVO KORISNIKA/SISTEM A - zaključeno na osnovu klase katinona, bez posebnih studija.
Kocke / kockanje / videoigre / drugi ponašanja koja stvaraju zavisnost.	Isti nagradni sustav, aktiviran varijabilnim omjerom pojačanja, a ne molekulom.	Umjereno-visoka razina s čestim angažmanom.	USPOSTAVLJENE (paradigme nagrađivanja životinja i prirodnih nagrada).
Hiperkalorična hrana / šećer.	Intermitentno prejedanje hranom bogatom šećerom i masnoćama pokazuje isti obrazac promjena u proteinu ΔFosB u području accumbens kao što se vidi u studijama o drogama.	Umjeren.	Vjerojatno.

Methedrona nikada nije bila predmet posebne studije ΔFosB; njezina se klasifikacija temelji na klasifikaciji katinona, a ne na izravnim dokazima.

3. Vremenski rokovi za odobrenje – što podaci zapravo pokazuju.

Vrijeme potrebno za promjenu razine ΔFosB nikada nije izravno mjereno kod živih osoba. Svako navedeno trajanje dolazi iz tkiva mozga životinja ili iz malog broja studija na ljudima nakon smrti. Smatrajte ovo kao mapu osnovne biologije, a ne kao osobni brojač vremena.

Faza.	Što se događa na molekularnoj razini?	Približna trajanje	Dokaz.
Oštar porast.	Ne-fosforilirani ΔFosB pojavljuje se nakon jedne ekspozicije; kratkotrajni, uglavnom uklonjen.	Od nekoliko sati do otprilike jednog dana.	USPOSTAVLJEN (životinja)
Stabilizacija.	Ponavljana izloženost proizvodi ΔFosB, koji je	Razvija se	USPOSTAVL

Faza.	Što se događa na molekularnoj razini?	Približna trajanje	Dokaz.
	fosforiliran enzimom CK2, nema degron i otporan je na proteazomalnu degradaciju, te ostaje prisutan.	tijekom dana ili tjedana ponovljene upotrebe.	JEN (životinja)
Maksimalna akumulacija.	Kontinuirana, ponavljajuća izloženost dovodi do bržeg povećanja stabilne količine nego što dolazi do njene razgradnje.	Oko 2–4+ tjedana kontinuirane i ponavljajuće upotrebe; doza/učestalost utječu na intenzitet.	Vjerojatno (ovisno o vrsti životinje i dozi).
Zaustavljanje djelovanja mRNA nakon posljednje upotrebe.	Novi FOSB se smanjuje unutar otprilike jednog dana od prestanka uzimanja - ne proizvodi se više novih proteina.	~24–48 sati	Vjerojatno (životinja).
Smanjenje proteina.	Postojeća stabilna ΔFosB se razgrađuje sporo u nucleus accumbensu i striatumu, unatoč tome što je transkripcija prestala.	Tjedni do nekoliko mjeseci u studijama na glodarima; detektirano u ljudskom tkivu nakon smrti nekoliko dana nakon smrti, što odražava stvarnu strukturnu stabilnost.	Vjerojatno (životinja + ograničena obdukcija ljudskog tijela).
Strukturna / kromatin stabilnost.	Promjene u gustoći dendritskih spina i preoblikovanje kromatina (vidi odjeljak 4) traju duže od vremena postojanja samog proteina.	Može se protegnuti kroz mjesece izvan mjerljivih promjena u ΔFosB u životnim modelima.	NASTUPAJUĆI

Praktična primjena: najveći pad proteina ΔFosB vjerojatno se događa u prvih nekoliko tjedana nakon prestanka konzumiranja supstancije. Ali – i ovo je dio koji većina objašnjenja izostavlja – uklanjanje proteina nije isto kao resetiranje neuralnih mreža. Ta razlika je tema sljedećeg odjeljka i važnija je od gotovo svega u ovom vodiču.

4. Kromatin koji nadživljava protein.

[USTALJENO] (životinjski modeli)

Dok je aktivan, ΔFosB ne ostaje samo u jezgru, već privlači mehanizme za preuređivanje kromatina na određene gene, a ti mehanizmi ostavljaju tragove koji traju i nakon što ΔFosB prestane biti aktivan.

- Na genima, poput c-fos, ΔFosB se veže za AP-1 lokuse na promotoru i privlači Histon Deacetilazu 1 (HDAC1). HDAC1 uklanja acetilne grupe s obližnjih histonskih repova (H3K9), čime se ta dionica DNA komprimira u heterohromatin. Gen postaje teže aktivirati – što je vrsta osjetljivosti koja traje čak i nakon što je protein ΔFosB nestao.
- Na genima aktivira, uključujući CDK5, podjedinicu AMPA receptora GluA2 (GRIA2) i ARC — ΔFosB regrutira BRG1, osnovnu motornu podjedinicu kompleksa za

remodeliranje kromatina SWI/SNF. BRG1 otvara kromatin na tim lokacijama, a kao rezultat toga dolazi do mjerljivo povećane gustoće dendritskih spina na neuronima nagradnog sustava.

Ovo je mehaničko objašnjenje onoga što ljudi u oporavku već znaju iskustveno: navika nije "pređena" samo zato što je akutna želja nestala i što je protein koji je pokretao tu želju, u principu, razgrađen. Kolo je fizički preuređeno — više dendritičnih izraslina, drugačija ekspresija receptora, drugačiji kromatin u specifičnim genima — i to preuređenje je sporiji, dugoročni dio "vratiti se u normalu". To je također direktno objašnjenje za odjeljke 8 i 10 u nastavku.

5. Stabilizatori — Što ostaje stabilno, a što skače.

Sve u odjeljku 2 potiče akumulaciju ΔFosB kroz pulsirajuće signaliziranje – nagli porast i pad aktivacije receptora, ponovljeni. "Stabilizatori", u smislu koji se ovdje koristi, su lijekovi i nutrijentni kofaktori koji ili izbjegavaju taj uzorak "vrh-udubina" po dizajnu, ili podržavaju okolno biokemijsko okruženje bez direktnog utjecaja na put indukcije. Ni jedna od tih kategorija ne obrnute postojeću akumulaciju ΔFosB – ništa u ovom vodiču to ne čini brže od vremena. Ono što oni mogu vjerojatno učiniti je izbjeći dodavanje na tu akumulaciju, ili spriječiti da susjedni sustavi (sinteza dopamina/GABA, funkcija enzima ovisnih o metilaciji) budu dodatni izvor stresa tijekom oporavka.

Psihijatrijski lijekovi — Što se preklapa s putom ΔFosB, a što ne?

Neka psihijatrijska lijeka zaista dijele slične mehanizme djelovanja s tvarima navedenima u tablici u odjeljku 2, i iskreno je da je riječ o kontinuumu, a ne o jednostavnom odgovoru "da" ili "ne".

Razred lijekova.	Isti mehanizam kao.	Relevancija proteina FosB.	Dokaz.
Antipsihotici (posebno prve generacije blokatora D2 receptora, npr. haloperidol).	Nije tvar iz skupine 2, ali kronička blokada D2 receptora dovodi do vlastitih adaptacija u strijatumu.	Kronična terapija inducira stabilne komplekse AP-1 slične ΔFosB u strijatumu u studijama na glodarima – što je mehanički povezano s razvojem tardivne diskinezije, odvojene, ali srodne, dugoročne adaptacije.	Vjerojatno (životinja).
Stimulansi (metilfenidat, soli amfetamina).	Isti DAT/NET mehanizam kao kod ilegalne metamfetamine (odjeljak 2).	Mehanizam djelovanja koji je vjerojatno odgovoran za indukciju, ali terapijske doze (stalne, često u obliku s produljenim oslobađanjem, jednom dnevno) izbjegavaju nagle pulsirajuće vrhove koji, čini se, najviše utječu na indukciju. Stvarni rizik je vjerojatno puno manji nego kod nezakonite upotrebe, ali nije nula.	EMERGENTNO - zajednički mehanizam, stupanj nejasna.
Terapija opioidnim agonistima (metadon, buprenorfin).	Isti mu-opioidni receptor kao i heroin (odjeljak 2).	Doslovno kliničko značenje riječi "stabilizator" je: dugi period polueliminacije i doziranje usmjereno na postizanje stabilne koncentracije u tijelu, specifično dizajnirano kako bi se izbjeglo osciliranje između maksimalnih i minimalnih razina, što se smatra pokretačem jakog induciranja. Ovo je stvarni razlog zašto se OAT (opioid agonist therapy) smatra	VJERODOBNO - temeljeno na mehanizmima, s klinički potvrđenom osnovom.

Razred lijekova.	Isti mehanizam kao.	Relevancija proteina FosB.	Dokaz.
		priznatom, dokazano učinkovitom strategijom stabilizacije, a ne nastavkom ovisničkog procesa.	
Benzodiazepini (propisani, kronična upotreba).	Isti GABA-A mehanizam označen kao nizak-umjeren u odjeljku 2.	Kronična upotreba uzrokuje stvarne fizičke ovisnosti i teške simptome prekida – ali to se klasično objašnjava smanjenjem/tolerancijom GABA-A receptora, a ne specifičnim velikim nakupljanjem ΔFosB.	NASTUPAJUĆI
SSRIs / SNRIs	Nije tvar iz skupine 2 – inhibicija reuptake serotonina/noradrenalina.	Kronična terapija antidepresivima zaista inducira ΔFosB u studijama na životinjama – ali u hipokampu i frontalnom korteksu, a ne u nucleus accumbensu, u putu koji se pretpostavlja da podržava terapeutsku neuroplastičnost. Vjerojatno je bliže "zaštitnom" putu induciranom vježbom (odjeljak 12) nego putu povezanom sa ovisnošću. Postoji stvarni sindrom prekida terapije, ali putem mehanizama adaptacije receptora koji nisu povezani s ΔFosB u nucleus accumbensu.	POJAVA (indukcija); POSTOJEĆA (sindrom prekida postoji, drugačnji mehanizam)

Nijedan od ovih razloga ne smije biti razlog za prekid potrebnih psihijatrijskih lijekova, a ovo nije medicinski savjet za to. Antipsihotici, lijekovi stimulansi, opioidna agonistska terapija, benzodiazepini i antidepresivi svi nose stvarne, samostalno dokumentirane rizike prekida – neki od njih medicinski ozbiljni – koji postoje bez obzira na to je li ΔFosB dio slike. Svaka promjena u režimu psihijatrijskih lijekova mora se izvršiti uz nadzor liječnika koji ga propisuje, na isti način kao što se u ovom vodiču naglašava da je prekid konzumacije alkohola ili benzodiazepina nagli čin medicinska odluka, a ne stvar voljne snage.

Nutrijentni kofaktori.

Nijedan od tri nutrijenta navedena u nastavku nije bio ispitan u vezi s ΔFosB izravno. Svaki od njih ima uočenu, zasebno dokumentiranu ulogu u biokemijskom okruženju na kojem se temelji ovaj vodič - u sintezi dopamina/GABA i u dovoljnosti kofaktora MTHFR/MAOA (Odjeljak 6, Razina 4) - bez da je dokazano da samostalno stabilizira ΔFosB.

Nutrijent.	Uspostavljena uloga.	Pravovjeran link za ΔFosB.
P5P (Piridoksal-5'-fosfat — aktivni B6)	Obavezni kofaktor za AADC (enzim koji pretvara L-DOPA u dopamin i 5-HTP u serotonin) i za glutamat dekarboksilazu (enzim koji proizvodi GABA). Status vitamina B6 je zapravo ključan za sposobnost sinteze dopamina i GABA.	Veća sposobnost sinteze dopamina može vjerojatno značiti više sirovih signala koji potiču D1/PKA/CREB kaskadu koja pokreće transkripciju FOSB (odjeljak 6, razina 3) - to je zaključak temeljen na stvarnoj biohemiji, a ne na izmjerenom učinku. [NOVO, neizravno]
R5P (Riboflavin-5'-fosfat — aktivni B2 / FMN)	Kofaktor za flavoproteinske enzime, uključujući MTHFR (posebno važno za nositelje varijante C677T, čija je enzima termolabilnija i ovisna o FAD-u) i MAOA.	Dva koraka udaljena od ΔFosB — status riboflavina utječe na to koliko dobro funkcioniraju geni MTHFR i MAOA, a ti geni već imaju samo posrednu,

Nutrijent.	Uspostavljena uloga.	Pravovjeran link za ΔFosB.
		prethodnu važnost za ΔFosB (Odjeljak 6, Razina 4). [NOVO, neizravno]
Kalcijev glicinat.	Osigurava glicin (inhibitorni neurotransmiter i obvezni ko-agonisti NMDA receptora). Ulazak kalcija kroz NMDA i naponsko-ovisne kanale aktivira CaMKII.	CaMKII je drugačija kinaza od CK2, koja zapravo fosforilira Ser27 na ΔFosB proteinu (odjeljak 1) i koja je konstitutivno aktivna, a ne primarno aktivirana kalcijem. Nema pouzdanih mehanističkih dokaza koji povezuju ovo sa stabilnošću ΔFosB proteina. [NIJE UTVRĐENO]

Praktični okvir: ovi suplementi podržavaju opću neurohemijsku funkciju bez obzira na to gdje se osoba nalazi u fazama ΔFosB, kako je opisano u odjeljku 3 – ne zato što je dokazano da utiču na tu fazu, već zato što dopamin, GABA i enzimi ovisni o metilaciji imaju svoje vlastite važnosti, bez obzira na prethodnu upotrebu supstanci.

6. Genetika i eliminacija — Četiri razine dokaza.

Genetika uklanjanja ΔFosB se dijeli u četiri razine, od najjače do najslabije dokazane. Važno je u kojoj se razini nalazi neka tvrdnja, jer najjače dokaze predstavljaju mutacije koje nitko prirodno ne nosi i za koje ne postoji komercijalni test – dok se geni za koje ljudi mogu obaviti testiranje nalaze puno dalje od mehanizma.

Razina 1 — Izravne, inženjerske mutacije u samom genu FOSB.

Ovo je najjači dokaz u cijelom području, a dolazi od genetske terapije putem virusnih vektora izravno u nucleus accumbens kod glodara – a ne od prirodnih ljudskih varijacija.

Varijanta.	Što to radi.	Utjecaj na eliminaciju.	Dokaz.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Mutacija koja zamjenjuje serin za alanin na poziciji 27 – CK2 fizički ne može fosforilirati alanin.	Potpuno sprječava stabilizirajuću fosforilaciju; u studijama s virusnim vektorima koje su isporučile ovu mutaciju u nucleus accumbens, uklanjanje ΔFosB-a se znatno ubrzava, a dugoročna bihevioralna senzibilizacija se smanjuje.	USTALJEN (životinja, modificirana).
FOSB Ser27Glu (S27E) — fosfomimetik.	Zamjenjuje serin glutaminskom kiselinom, što imitira negativni naboj koji bi fosfatna skupina dodala — protein se ponaša kao da je trajno fosforiliran.	Reproducira stabilnu konformaciju bez potrebe za enzimom CK2; zadržava produženu stabilnost i trajne promjene u ponašanju.	USTANOVLJEN (životinja, modificirana).
FOSB ekson-4/intron-4 varijante spajanja.	Prekinite vezu između PCBP1 i SMAD3 koja usmjerava alternativno spajanje.	Pomeranje proizvodnje transkripata natrag prema punoj verziji FosB proteina, koja zadržava degron i koja se brzo uklanja — manje stabilna ΔFosB verzija se rijetko proizvodi.	Vjerojatno (životinja).

Razina 2 — Geni koji djeluju na daljinu u mehanizmu modifikacije.

Ovi geni kodiraju enzime i proteine kompleksa za spajanje koji djeluju na ΔFosB. Prirodna ljudska varijacija u ovim genima vjerojatno je važna, ali nije izravno testirana u odnosu na razine ΔFosB kod ljudi - već je samo zaključena na temelju mehanizma.

Gen.	Funkcija.	Utjecaj na eliminaciju.	Dokaz.
CSNK2A1 / CSNK2B (katalitičke i regulatorne podjedinice CK2).	Kodirajte kinazu koja fosforilira ΔFosB na Ser27.	Smanjena aktivnost CK2 ostavlja ΔFosB u svom nefosforiliranom, osjetljivijem stanju – što vjerojatno dovodi do brže eliminacije.	Vjerojatno (životinjsko, mehaničko).
PCBP1 / SMAD3	Formirajte nuklearni kompleks koji upravlja događajem alternativnog spajanja koji u početku proizvodi ΔFosB.	Varijante koje uzrokuju gubitak funkcije mijenjaju izlaz transkripata prema punoj verziji FosB, što smanjuje količinu stabilne ΔFosB koja se generira.	Vjerojatno (životinjsko, mehaničko).
ACVR1B (ALK4 receptor)	Receptor koji se nalazi "uzvodno" od kompleksa spajanja SMAD3/PCBP1 i koji se aktivira "nizvodno" od signalizacije dopamina D1.	Oštećeno signaliziranje smanjuje promjenu spajanja prema ΔFosB – što je ključni element u istom putu.	Novi (životinjski, mehanički)

Razina 3 — Geni sustava neurotransmitera koji djeluju na višoj razini.

Ovo su stvarni rezultati istraživanja genetskih povezanosti – ali studije koje su ih proizvele mjerile su težinu ovisnosti, rizik od recidiva ili razinu katekolamina, a ne sam ΔFosB. Veza s ΔFosB je razumna pretpostavka koja se temelji na stvarnim podacima, a ne izravan nalaz. Pročitajte stupac "navedena veza" s odgovarajućom dozom sumnje:

Gen / Varijanta	Funkcija.	Navedena veza s ΔFosB.	Dokumentacija — Pažljivo pročitajte.
DRD1 (receptor dopamina D1) polimorfizmi.	D1 signalizacija pokreće kaskadu transkripcije PKA/CREB koja inicira transkripciju gena FOSB.	Varijante s većom signalizacijskom aktivnošću mogu povećati osnovnu transkripcijsku aktivnost, što dovodi do veće količine supstrata koji ulazi u put akumulacije.	EMERGENTNO — vjerojatna uzročno-poslovna veza, koja se ne mjeri izravno u odnosu na razine ΔFosB kod ljudi.
CHRNB2 rs2072661	Varijanta 3' UTR u genu podjedinice nikotinskog receptora, koja je u ljudskim studijama povezana s težinom ovisnosti o nikotinu i rizikom od recidiva.	Predloženo je modulirati kolinergi utjecaj na oslobađanje dopamina u mezolimbnom sustavu, što bi neizravno utjecalo na sintezu ΔFosB.	VAŽNO – citirane studije na ljudima mjerile su težinu ovisnosti i rizik od recidiva, a ne sam ΔFosB; veza s ΔFosB je zaključak, a ne mjerenje.
DBH rs1541333	Varijanta u enzimu dopamin beta-hidroksilaze, koji pretvara dopamin u norepinefrin.	Predloženo je pomicanje ravnoteže dopamina/norepinefrina u nagradnim krugovima, što bi promijenilo prag za indukciju ΔFosB.	VAŽNO – isto upozorenje: osnovna studija mjerila je razinu katekolamina i fenotip ovisnosti, a ne izravno ΔFosB.

Razina 4 — Standardni komercijalni genetski panel.

Ovo su geni koje će stvarni testovi DNA (podaci u sirokom formatu, tipa 23andMe, ili panel koji je spomenut drugdje u priručniku Recovery Kernel) realno prikazati. Nijedan od njih nije blizu mehanizma – oni su jednom, ponekad dvaput, udaljeni od bilo čega što izravno utječe na ΔFosB.

Gen.	Što zapravo radi.	Poveznica na uklanjanje ΔFosB.
COMT	Razgrađuje dopamin/norepinefrin, uglavnom u prefrontalnom korteksu. Val/Val = brza eliminacija; Met/Met = sporija eliminacija.	Bez izravnih podataka. Moguća posredna veza putem kontrasta dopaminskog signala. [ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA]
MTHFR	Regulira metabolizam folata i metilacijsku sposobnost u cijelom tijelu.	Nema dokazanih dokaza o vezi sa razgradnjom ΔFosB. [NIJE USPOSTAVLJENO]
OPRM1 (A118G)	Mijenja afinitet vezanja za mu-opioidni receptor.	Izravno uzvodno od učinka indukcije povezanog s opioidima; ne mjeri se u odnosu na uklanjanje ΔFosB. [NOVO]
GABRA2	GABA-A receptorska podjedinica; povezana s rizikom ovisnosti o alkoholu.	Vjerojatan uzrok dopaminergičke inhibicije uzrokovane alkoholom. [NOVO]
FAAH (C385A)	Razgrađuje anandamid; alel A povećava osnovnu razinu endokanabinoida.	Mogući, iako posredni, faktor koji utječe na osjetljivost na nagrađivanje povezano s kanabisom. [NOVOISTRAŽIVANO]
MAOA	Razgrađuje dopamin, serotonin i norepinefrin.	Mogući neizravni doprinos putem brzine uklanjanja monoamina. [ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Gen transportera serotonina; povezan s reaktivnošću na stres u mnogim studijama.	Nema dokaza koji povezuju ovaj gen s dinamikom ΔFosB. [NIJE USPOSTAVLJENO]
ALDH2	Metabolizira acetaldehid, koji nastaje razgradnjom alkohola; neaktivna varijanta uzrokuje crvenilo lica.	Utječe na način konzumacije alkohola, a ne na sam ΔFosB. [ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA, neizravno]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Enzimi jetre koji uklanjaju molekulu osnovnog lijeka iz krvotoka.	Odredite koliko brzo lijek napušta tijelo, a ne koliko brzo ΔFosB napušta mozak. Uzmite u obzir samo posredne učinke na eliminaciju lijeka. [ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA, posredno]
HNMT	Metabolizira histamin.	Nema pouzdanog puta do ΔFosB ili nagradnog sustava. [NIJE DOKAZANO]

Niti jedan komercijalni test danas ne može predvidjeti koliko će tjedana biti potrebno da se kod jedne određene osobe očisti bazen ΔFosB — to je točno. Ali to je izjava o tome što postoji na tržištu, a ne granica onoga što je moguće. Kompozitni protokol koji kombinira ciljano ponovno sekvenciranje FOSB i njegovih modifikatora druge razine (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), podatke o metilaciji cijelog genoma i longitudinalno praćenje biomarkera tijekom nadgledanog razdoblja apstinencije, u principu, mogao bi istraživačkom timu omogućiti da se značajno približi personaliziranoj procjeni vremena uklanjanja. Nitko još nije objavio niti komercijalno validirao takav kompozitni postupak — on zahtijeva nekoliko različitih sustava testiranja. Raditi zajedno i koristiti longitudinalni dizajn, a ne pojedinačni komplet. To je problem resursa i validacije, a ne zakon prirode. Osoba koja ima odgovarajuću opremu, financiranje i upornost mogla bi to izraditi.

7. Testiranje DNA i epigenetsko testiranje — Što možete stvarno dobiti danas.

Standardna genotipizacija (SNP nizovi).

Genotipizacija sirovih podataka za potrošače (kao kod izvješća tvrtke 23andMe ili kod panela koji se koristi u ovom priručniku) čita fiksni skup poznatih pozicija jedne nukleotide u genomu – uključujući gene razine 3 i 4 u tablicama gore. Ne sekvencira gen FOSB u dovoljnoj dubini za otkrivanje rijetkih ili novih varijanti, i ne može otkriti inženjerske mutacije razine 1, koje prirodno ne postoje kod ljudi. Korisno je za gene koje pokriva; nikada nije bilo dizajnirano za odgovor na ovo specifično pitanje.

Whole-Genome Bisulfite Sequencing (WGBS)

[NASTAJUĆI] u primjeni na ovo specifično pitanje.

WGBS je metoda sekvenciranja koja mapira metilaciju DNA-e – sloj epigenetskog označavanja – diljem cijelog genoma, a ne samo da čita fiksne genetske varijante. Verzije s većom rezolucijom (često prodavane kao "WGBS 30x", što se odnosi na 30-putnu prosječnu pokrivenost sekvenciranja) pružaju gušću i pouzdaniju mapu metilacije. Sequencing.com trenutno nudi proizvod WGBS-30x kao jednu od najjeftinijih opcija za dobivanje takvih podataka o genomskoj metilaciji za potrošače, a ne putem akademske laboratorije.

Što to može pouzdano reći: obrasci metilacije su osnova istraživanja "epigenetskog sata" (procjene biološke dobi iz DNA u krvi), a kronična izloženost supstancama povezana je s detektibilnim promjenama metilacije u studijama na temelju uzoraka iz krvi. Što to trenutno ne može reći: ne postoji validni, objavljeni biomarker koji očitava specifično stanje kromatina ΔFosB — preoblikovanje HDAC1/BRG1 opisano u odjeljku 4 — iz uzorka krvi ili sline. To preoblikovanje se događa u neuronima nucleus accumbens, koji nisu dostupni za testiranje u živom organizmu. Rezultat WGBS danas daje vam stvarne, zanimljive podatke o globalnoj metilaciji genoma; trenutno to ne znači lični pokazatelj uklanjanja ΔFosB, bez obzira koliko su sirovi podaci dobri.

> WGBS je vrijedan kao sirovi podatak za nekoga tko želi izgraditi dugoročnu, dinamičku sliku vlastite biologije, i to je zapravo jedan od jeftinijih načina za to. Samo nemojte očekivati da će današnji izvještaj dati broj "tjedana do nestanka vašeg ΔFosB-a". Taj sloj interpretacije još ne postoji, za nikoga, ni za koju cijenu.

8. Korištenje više vrsta droga i najteži povrat na osnovno stanje.

[ISKUSTVO AUTORA/SISTEMA] uz podršku mehanističkih i kliničkih podataka o ishodima.

Osobe koje se oporavljaju od upotrebe više supstanci dosljedno prijavljuju najsporiji i najteži povratak na normalno stanje u odnosu na sve ostale u okviru programa Recovery Kernel, a postoji i vjerodostojni molekularni razlog koji se podudara s dobro dokumentiranim kliničkim razlogom.

- Konvergentna indukcija. Gotovo svaka supstanca u tablici u odjeljku 2 potiče akumulaciju ΔFosB kroz isti konačni zajednički put — dopaminsko signaliziranje u nucleus accumbens — čak i ako do tamo dolaze putem različitih receptora (blokada DAT, aktivacija mu-opioidnih receptora, potencijacija GABA-A receptora, itd.). Korištenje nekoliko od njih u istom vremenskom razdoblju ne stvara odvojene, paralelne bazene ΔFosB; već potiče isti akumulirajući bazen iz više smjerova

odjednom, što vjerojatno povećava akumulaciju brže i više nego što bi bilo koja pojedinačna supstanca sama po sebi.

- Nakupljena remodelacija kromatina. Različite tvari ne djeluju nužno na identične ciljne gene u donjem slijedu događaja nakon ΔFosB. Stimulansi, opioidi i alkohol imaju svoje vlastite dokumentirane signale u donjem slijedu događaja u literaturi o ovisnosti. Kombinirana upotreba različitih droga vjerojatno znači širi utjecaj remodelacije kromatina (odjeljak 4) na više gena i krugova, što je veći strukturalni problem koji treba riješiti, a ne samo veća doza istog problema.
- Dokumentirani klinički ishodi. Neovisno o molekularnom mehanizmu, upotreba više supstanci konzistentno je povezana s lošijom zadržanošću u terapiji, višim stopama recidiva i složenijom medicinskom dekompenzacijom tijekom apstinencije u odnosu na upotrebu samo jedne supstance, što je potvrđeno u kliničkoj literaturi. Ovaj dio je temeljitiji od mehanizma specifičnog za ΔFosB – to je dobro utvrđen rezultat, bez obzira na točan molekularni doprinos koji se ispostavi.

Ništa od toga ne znači da je oporavak od upotrebe više vrsta droga izgubljena stvar — okvir Recovery Kernel postoji upravo za teške slučajeve. To znači da se vremenski okviri prilagođeni za jednu supstancu (uključujući one u odjeljku 3) trebaju čitati kao minimum, a ne kao maksimum, za osobu čija je upotreba uključivala više od jedne vrste droga.

Studija slučaja — Trojstvo kemseksa (metamfetamin, katinoni, GHB)

"Chemsex" korištenje droga – najčešće metamfetamin, katinon poput mefedrona ("cat"), te GHB/GBL, a ponekad uz dodatak MDMA ili ketamina – dosljedno je opisan od strane osoba koje ga koriste i od strane službi za rehabilitaciju kao nešto od čega je iznimno teško odustati. Molekularni opis u ovom vodiču objašnjava značajan dio razloga za to, iako ne sve.

Droga.	Indukcija FosB (iz odjeljka 2).	Uloga u Trojedinstvu.
Metamfetamin.	Vrlo visoko.	Najjači pojedinačni dopaminergički mehanizam u kombinaciji — inhibicija transporta dopamina i noradrenalina (DAT/NET) — uzrokuje direktno oslobađanje dopamina, a ne samo blokadu reapsorpcije.
Mefedron / katinoni ("cat")	Visoko.	Kratak period djelovanja zahtijeva često ponavljanje doze tijekom sesije, što je sam po sebi glavni uzrok indukcije.
GHB / GBL	Niska – Umjerena	Manji ΔFosB doprinositelj sam po sebi — njegova važnost za ovu kombinaciju je zasebna, fizička ovisnost (vidi upozorenje u nastavku), a ne nagradni krug.

Individuelno, samo dva od tri lijeka su snažni pokretači ΔFosB. Ono što čini kombinaciju nesrazmjerno teškom nije to da svaki komponent maksimalno djeluje na isti mehanizam – već to da se nekoliko različitih faktora akumulacije, o kojima je ranije u ovom vodiču, nagomilavaju u istoj sesiji:

- Konvergentna dopaminergička indukcija (odjeljak 8) — met i mefedron utječu na preklapajuće dopaminergičke putove istovremeno, a ne sekvencijalno.

[USTALJENO] Sama spolna aktivnost je samostalni induktor ΔFosB, a ne samo okruženje za ponašanje. Studije na životinjama (Pitchers et al., 2010, od iste istraživačke grupe koja je uspostavila osnovni mehanizam ΔFosB) otkrile su da samo spolno iskustvo dovodi do akumulacije ΔFosB u nucleus accumbensu, VTA-u i prefrontalnom korteksu – i, što je posebno važno, da spolno iskustvo povećava osjetljivost životinja na nagradu koju pruža amfetamin. Ta dva pojačivača nisu samo prisutna istovremeno; postoji direktan dokaz da međusobno pojačavaju svoj učinak na isti molekularni put.

- Struktura sesija uklanja jedan zaštitni faktor na koji ovaj vodič stalno upozorava. Sesije kemseks-a često traju mnogo sati ili čak nekoliko dana, s ponovljenim doziranjem i minimalnim spavanjem - a odjeljak 12 već upozorava da je poremećaj sna mogući faktor koji utječe na proces eliminacije. Strukturalno, ovo je blizu najgorem mogućem kombiniranju svih faktora rizika opisanih u ovom vodiču, koji se događaju istovremeno i ponavljaju.

GHB/GBL predstavlja zaseban i ozbiljan rizik koji nema veze s ΔFosB: ovisnost se može razviti unutar nekoliko tjedana redovite upotrebe, a apstinencijska reakcija prolazi kroz isti GABA mehanizam kao alkohol i benzodiazepini. Može uzrokovati delirij, napadaje i komplikacije dovoljno ozbiljne da zahtijevaju intenzivnu njegu. Prekid redovite upotrebe GHB/GBL naglo i bez medicinskog nadzora je opasan. Ovo je ista kategorija upozorenja s kojom počinje vodič o alkoholu - shvatite to vrlo ozbiljno.

Što se tiče ishoda: klinička literatura o upotrebi metamfetamina u vezi s "chemsexom" samostalno dokumentira znatno povišene stope depresije, anksioznosti, PTSP-a i psihoze u usporedbi s općom populacijom, a te se stope pogoršavaju s povećanjem stupnja ovisnosti. Studije liječenja GHB/GBL posebno ističu upotrebu više supstanci i intenzivniju upotrebu kao prediktore lošeg pridržavanja terapije. To je u skladu s, ali ne objašnjava u potpunosti, mehanizam ΔFosB koji je opisan u ovom vodiču – dio toga su samostalno dokumentirani psihijatrijski podaci i podaci o ishodima liječenja.

10. Pauze u uzimanju droge, "resetiranje" i zašto se recidiv javlja brže.

Ovo je jedan od najvažnijih dijelova ovog vodiča, jer objašnjava nešto što gotovo svi u oporavku dožive, a vrlo rijetko im je objašnjeno: namjerni prekid – "pauza u toleranciji", "suhi mjesec", pokušaj "resetiranja" – nakon čega se osoba vrati korištenju, a ovisnost se gotovo odmah vrati na punu snagu. Ne postepeno se ponovno razvija tijekom tjedana, kao prvi put. Vraća se brzo, kao da nije prošlo vrijeme.

[VJERODOBNO] (temelji se na mehanizmu kromatina uspostavljenom u odjeljku 4 i primijenjen na ponovno aktiviranje - dobro poznati paradigram u istraživanju relapsa kod životinja).

Evo zašto se to događa, jednostavnim riječima: pauza zaista omogućuje razgradnju samog proteina ΔFosB – taj dio "resetiranja" je stvaran i to je dio koji razdoblje opisano u 3. odjeljku. No, 4. odjeljak opisuje nešto što protein ostavlja iza sebe kada se razgrađuje: kromatin koji je preuređen na određenim genima (represiran kod c-fos putem HDAC1, otvoren kod CDK5/GluA2/ARC putem BRG1) i fizički povećana gustoća dendritskih spina na neuronima nagradnog sustava koji su uključeni. Ništa od toga se ne vraća na isto vrijeme kao i protein. Kolo nije vraćeno u svoju pre-zavisničku strukturu samo zato što je ΔFosB. sama je prošla provjeru – radi se o spremnom sustavu koji je trenutno u stanju mirovanja.

Kada se upotreba droga ponovno započne, ona ne inducira ΔFosB u "naivnom" krugu na isti način kao prvi put. Umjesto toga, ponovno inducira ΔFosB u krugu koji već ima gustoću spina, ekspresiju receptora i dostupnost kromatina, što je "mašinerija" koja je jednom izgrađena i nikada u potpunosti rastavljena. Ponovno izgrađivanje stabilne, akumulirane količine ΔFosB u "pripremljenom" krugu vjerojatno zahtijeva puno manje ponovljene izloženosti nego što je bilo potrebno za prvi put, jer je većina "radova" koji se odvijaju "u daljnjem slijedu" već obavljena. Ovo je u skladu s klasičnim "primingom" drogom u istraživanjima relapsa kod životinja, gdje se... Jedna ponovna izloženost drogi nakon prestanka konzumacije može ponovno uspostaviti ponašanje usmjereno na traženje droge puno brže nego što je originalno bilo potrebno za njegovo usvajanje – i to je najlogičnije biološko objašnjenje za uobičajeno iskustvo

"jednostavno sam se odmah vratio starim navikama, na istu razinu, i nisam mogao objasniti zašto se to dogodilo tako brzo".

Praktična implikacija nije da su pauze beskorisne – smanjeno vrijeme izloženosti i dalje je važno, i svako smanjenje ukupne akumulirane količine ΔFosB predstavlja stvarni, fizički napredak. Implikacija je da pauza ne bi trebala biti planirana ili se na nju oslanjati kao na reset na nulu. Kroz te putove se prenosi znatno više informacija nego što prenosi protein, i nastavak korištenja nakon pauze biološki je bliži nastavku priče nego početku nove.

11. Starenje stanica i neuroinflamacija.

[NOVI PODATCI] (animal models; područje koje je novo i manje razvijeno od dijelova 1–4)

Uloga ΔFosB-a se proteže izvan ovisničkih puteva i obuhvaća starenje stanica i biologiju stresa. Kao dio kompleksa transkripcijskog faktora AP-1 (uglavnom u paru s JunD-om), sudjeluje u putevima koji su povezani sa starenjem stanica – stanjem u kojem stanica prestane dijeliti se i preuzima poseban, često upalni, funkcionalni profil.

- U post-mitotičkim neuronima, koji se ne mogu dijeliti, kronični stres ili ekscitotoksičnost mogu potaknuti stanice u stanje poznato kao stresom inducirana prerano starenje (SIPS). Sustavna aktivnost ΔFosB, zajedno s povezanim faktorom (EGR3), povezana je s povećanom ekspresijom gena za odgovor na oštećenje DNA (GADD45B/G) i p21 (CDKN1A), što u ovom kontekstu može oštetiti sinaptičku plastičnost i smanjiti neurogenezu u hipokampusu.
- U nenervnim stanicama – astrocitima i mikroglialnim stanicama – trajna aktivnost AP-1 povezana je sa Senescencijskim Sekretornim Fenotipom (SASP): senescentne glialne stanice koje luče upalne signalne molekule koje mogu širiti niskogradnu neuroinflamaciju na susjedne stanice. Kronično povećanje hormona stresa (CRF, glukokortikoidi) vjerojatno dodatno potiče ovaj ciklus.
- Odnos nije jednako štetan — kontekst i regija mozga su važni. U hipotalamusu, povećana ekspresija ΔFosB-a povezana je s zaštitnim metaboličkim efektima u modelima starenja kod životinja (bolja tolerancija glukoze, manji dobitak na težini povezan sa starenjem). U nekim studijama modela epilepsije i Alzheimerove bolesti, akumulacija ΔFosB-a u hipokampu čini se da ograničava gubitak stanica uzrokovan eksitotoksičnošću, čak i dok oštećuje neke funkcije pamćenja — što predstavlja pravi kompromis, a ne jednostavno negativan učinak.

Ovaj odjeljak je uključen radi potpunosti i jer je riječ o aktivnom području istraživanja istog molekule - ne zato što mijenja nešto u odjeljcima o vremenskom okviru oporavka gore navedenim. Radi se o novijem, manje utvrđenom tijelu rada u odnosu na mehanizam ovisnosti u odjeljcima 1 i 4.

12. Što zapravo pomaže — poduprano istom literaturom.

- Duživotna apstinencija – najveći faktor, i jedina stvar koja usporava akumulaciju zaliha brže nego što se one mogu razgraditi.

[USTALJENO] Dobrovoljna vježba također inducira promjene u proteinu FosB u nucleus accumbensu – putem drugačijeg puta nego droge zlostavljanja, puta koji je kod životinja povezan s otpornošću i smanjenom potragom za drogama, a ne s maladaptivnim putem. Isti protein, induciran na drugačiji način, može djelovati protiv navike umjesto da je potiče.

- San – proteozomalna eliminacija uvelike ovisi o adekvatnom snu; kronična nedostatak sna može usporavati normalizaciju (što još nije dokazano).

- Smanjenje stresa – kronični stres samostalno potiče akumulaciju ΔFosB putem HPA osi, što se dodaje akumulaciji uzrokovanoj supstancama.
- Vrijeme – bez romantiziranja: faza strukturne stabilnosti u odjeljcima 3 i 4 traje tjednima do mjeseci, a ne danima. Očekivanje da će dvotjedni vremenski okvir biti cijela priča stvara izbjegljiv okidač za recidiv kada se kasnije, iz čistih bioloških razloga, pojave opet želje – a prema odjeljku 10, nastavak korištenja u tom trenutku aktivira "pripremljene", a ne "naivne" neuralne mreže.

Završna bilješka.

ΔFosB objašnjava, mehanički, zašto navika može nastaviti utjecati na nekoga dugo nakon što su razlozi za prestanak potpuno jasni – i zašto pauza, bez obzira koliko iskrena, nije isto što i povratak u prošlost. To nije cijela slika, trenutno se ne može testirati kod živog čovjeka s preciznošću koju ljudi žele, i niti jedan test na tržištu danas ne može vratiti osobnim datumom kada je osoba "očistila" svoju situaciju. Koristite ga onako kako ostatak okvira *Recovery Kernel* traži da koristite svaki pojedinačni dio biologije – kao jedan iskreni, u razvoju, sloj u većoj slici, a ne kao presuda.

Dodatna literatura u ovoj seriji: Kako se oporaviti od alkohola, Kako se oporaviti od kokaina, Kako se oporaviti od crack kokaina i Kompletan priručnik (Volumen III - Bihevioralne ovisnosti i farmakološke zamke, i Volumen I - Uvod u krizne situacije i biološki temelj).